

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

**МОХАММАД МОРШЕД АЙЕД АЛСАРДІА**

УДК 577.1:615.099:591:546.56

**ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ «ВІДНОВЛЕННЯ» ПЕВНИХ  
БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ  
СПОЛУКАМИ ПІСЛЯ ДІЇ ТОКСИЧНИХ ДОЗ ІОНІВ МІДІ**

03.00.04 – біохімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Науково-дослідному інституті біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України

**Науковий керівник:**

доктор біологічних наук, професор  
**Божков Анатолій Іванович**,  
НДІ біології Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України (м. Харків),  
директор,  
завідувач кафедри молекулярної біології та  
біотехнології

**Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, професор  
**Кравченко Віра Миколаївна**,  
Національний фармацевтичний університет  
Міністерства охорони здоров'я  
України (м. Харків),  
професор кафедри біологічної хімії

кандидат біологічних наук, доцент  
**Комісова Тетяна Євгенівна**,  
Харківський національний педагогічний  
університет імені Г. С. Сковороди  
Міністерства освіти і науки України (м. Харків),  
професор кафедри анатомії і фізіології людини  
імені проф. Я. Р. Синельникова

Захист відбудеться «06» грудня 2019 року о \_\_15-15\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 64.051.17 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-26.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «\_05\_» \_\_11\_\_ 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

М. К. Ковальова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Дослідження механізмів регуляції біологічних процесів є центральною проблемою сучасної біохімії (Горожанска Е.Г., 2010; Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В., 2012; Hatzimanikatis V. et al., 2004). Як відомо, збереження гомеостатичних показників на відносно сталому рівні лежить в основі життєдіяльності та функціонування біологічних систем. Стійкі або хронічні зміни біохімічних показників, як правило, супроводжуються розвитком тих чи інших патологій. Пошук способів регуляції зміни біохімічних характеристик і підтримання гомеостазу є актуальним завданням сучасної біохімії.

Інтенсивні дослідження молекулярних механізмів патогенезу багатьох захворювань показали, що однією з первинних ланок, які формують адаптивну відповідь є показники про-антиоксидантної системи. Вони змінюються при наявності в організмі токсичних сполук різної природи, зокрема, іонів важких металів. (Uttara B. T. et al., 2009; Лавришин Ю.Ю. та ін., 2016 ; Mai H. J. et al., 2012).

Як відомо, зміщення рівноваги в бік прооксидантів формує окислювальний стрес (Морозов В. Г. та ін., 1996; Хавінсон В. Х. та ін., 2003). Показано, що на тлі окислювального стресу розвиваються різні патології (Kwiesien S. et al., 2014; Finkel T.R. et al., 2000; Ланкин В. З., 2003). Разом із тим, залишається не з'ясованим, чи є окислювальний стрес причиною або наслідком розвитку патології і старіння організму. Інтенсивне дослідження вільнорадикальних процесів у біологічних системах, які були проведені за останні декілька років, показали, що продукти вільнорадикальних процесів у ряді випадків виконують регулярні функції біохімічних процесів (Wilson D., 2015; Bozhkov A. I. et al., 2014 ).

Отже ми маємо справу з виконанням різних функцій продуктів вільних радикалів у біологічних системах. Дослідження патологічної або фізіологічної ролі продуктів вільнорадикальних реакцій є важливим і актуальним завданням сучасної біохімії (Давидов В. В. и др., 2014). Як відомо, успіх у вирішенні тієї чи іншої проблеми залежить від особливостей методичних підходів, які застосовуються при вирішенні тих чи інших питань (Давыдов В. В. и др., 2014; Jones D. P., 2008).

Відомо, що іони міді – одні з найбільш поширених токсичних сполук водного середовища (Улахович Н.А. та ін., 2010; Григорьева Т.И. 2007; Сульдина Т. И. 2016). Збільшення вмісту іонів міді в організмі супроводжується порушенням метаболізму і розвитком цілої низки патологій (Bozhkov A. I. et al., 2016). Остаточного не вирішено питання щодо прооксидантних властивостей іонів міді, а наявні дані досить суперечливі.

Вивчення прооксидантних властивостей іонів міді та взаємозв'язок цього показника з порушенням біохімічних показників в організмі є актуальним завданням біохімії та фізіології. Тому в роботі досліджували вплив багаторазових ін'єкцій сірчаноокислої міді на деякі біохімічні показники про-антиоксидантної системи, та фізіологічні характеристики експериментальних тварин.

Раніше в нашій лабораторії було показано, що низькомолекулярні компоненти молозива, до складу яких входять пептиди, білки, амінокислоти, вітаміни та вуглеводи, мають антиоксидантні властивості та здатні регулювати функціональну активність про-антиоксидантної системи організму. У зв'язку з цим, використання низькомолекулярних компонентів біологічного походження (рослинного, тваринного) може бути перспективним при використанні їх в якості регуляторів окислювального стресу.

Дисертаційна робота виконана у відділі біофізики мембран та відділі молекулярної біології онтогенезу НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

**Мета та завдання досліджень.** Метою дисертаційної роботи було дослідження механізмів регуляції низькомолекулярними компонентами біологічного походження (різні види грибів, компоненти молозива) деяких показників про-антиоксидантної системи у тварин після інтоксикації сірчаною кислотою міддю, а також взаємозв'язку показників про-антиоксидантної системи з фізіологічними особливостями та тривалістю життя експериментальних тварин (щурів).

У межах теми дослідження визначені наступні **завдання**:

1. Дослідження деяких показників про-антиоксидантної системи у тварин після інтоксикації сірчаною кислотою міддю (триразове введення сірчаної кислоти міді з інтервалами 48 годин) і показників функціональної активності печінки.

2. Встановлення можливого взаємозв'язку між показниками про-антиоксидантної системи та деякими морфофункціональними показниками лабораторних тварин (зміна маси тіла, температури тіла, здатності здійснювати роботу).

3. Дослідити вплив «мікс-фактора» на вміст гідроперекисів ліпідів і активність деяких антиоксидантних ферментів в клітинах печінки і сироватці крові.

4. Вивчити можливий вплив «мікс-фактора» в якості біологічного антидоту на моделі інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю.

5. Дослідити вплив низькомолекулярних компонентів молозива на показники про- та антиоксидантної системи організму у тварин після інтоксикації сірчаною кислотою міддю.

6. Дослідити вплив «мікс-фактора» на показники окислювального стресу старих у тварин (22 – 30 міс. віку), на тривалість життя і працездатність тварин у процесі природного старіння.

**Об'єкт дослідження** – механізми «поновлення» деяких біохімічних показників біологічно активними сполуками після дії токсичних доз іонів міді.

**Предмет дослідження** – дослідження деяких показників про-антиоксидантної системи у тварин під впливом «мікс-фактора» на показники окислювального стресу.

**Методи дослідження.** Під час експерименту використовували такі фізіологічні методи дослідження, як вимірювання маси та ректальної температури тіла, визначення працездатності щурів. Також застосовували препаративні методи дослідження: одержання сироватки; еритроцитів крові та визначення їхньої кількості; мітохондрій, мікросомальної фракції

(ендоплазматичного ретикулума) клітин печінки; цитозольної фракції клітин печінки та гістологічні методи дослідження печінки. З метою дослідження механізмів «відновлення» біохімічних показників застосовували аналітичні методи: спектрофотометричні методи визначення вмісту аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, холестерину, триацилгліцеридів, креатиніну, альбуміну, гідроперекисів ліпідів, глутатіонпероксидазної, глутатіонредуктазної, малатдегідрогеназної, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназної, ізоцитратдегідрогеназної, глутатіон-S-трансферазної активності в сировотці крові і клітинах печінки; електрофоретичні методи оцінки низькомолекулярних компонентів молозива та методи статистичного аналізу отриманих результатів. Отримані результати експериментів обробляли статистично з використанням пакету програм "Statistika V.6".

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше показано, що низькомолекулярні компоненти, отримані з різних біологічних об'єктів (різні види грибів («мікс-фактор»), низькомолекулярні компоненти молозива), мають здатність усувати окислювальний стрес, який індукований дією іонів міді або виникає внаслідок природного старіння організму. Показано наявність взаємозв'язку між показниками про-антиоксидантної системи та фізичною активністю організму. Вперше з'ясовано, що привітний прийом «мікс-фактора» усуває токсичну дію сірчанокислої міді, тобто він проявляє властивості антидоту. Досліджено, що низькомолекулярні компоненти молозива здатні виявляти як антиоксидантні властивості (при низьких концентраціях 0,05 - 0,1 мг / 100 г), так і прооксидантні властивості (при високих концентраціях більше 1 мг / 100 г маси тіла), що забезпечує їхню здатність регулювати функції про-антиоксидантної системи.

Вперше показано, що «мікс-фактор» і низькомолекулярні компоненти молозива нормалізували показники про-антиоксидантної системи, фізіологічну активність тварин і біохімічні показники функціональної активності печінки з Cu-індукованим фіброзом.

Показали, що збільшення вмісту гідроперекисів ліпідів в мітохондріях печінки і сироватці крові, яке корелювало зі зменшенням активності глутатіонпероксидази в цих системах на пізніх етапах онтогенезу (30 - 33 міс віку), може бути відновлено тривалим прийомом м'яких доз «мікс-фактора», що супроводжувалося поліпшенням якості і тривалістю життя таких тварин, тобто «мікс-фактор» може розглядатися як потенційний геропротектор.

**Практичне значення одержаних результатів.** Дослідження можливих механізмів дії «мікс-фактора» і низькомолекулярних компонентів молозива показали, що вони мають гепатотропну дію на моделі з Cu-індукованим фіброзом. Ці результати лежать в основі розробки технічних умов на виготовлення біологічно активних сполук, які будуть рекомендовані як біологічно активні добавки. Результати, які були отримані, дозволяють рекомендувати «мікс-фактор» в якості геропротектора. Отримані результати враховані при виконанні експериментальних робіт в НДІ біології.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на біологічному факультеті Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Результати досліджень, представлені в дисертаційній

роботі, враховані при розробці робочих програм нормативних дисциплін «Біохімія» та «Біотехнологія» для студентів, які навчаються за освітньою програмою «Біологія», та при розробці методичних вказівок для виконання лабораторних робіт з дисциплін «Біологія клітин» та «Біохімія» для студентів, які навчаються за освітньою програмою «Біотехнологія та біоінженерія» на першому (бакалаврському) рівні освіти (впровадження підтверджено відповідним актом).

**Біоетична експертиза.** Роботу з лабораторними тваринами (щурами) проводили відповідно до вимог положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та згідно з відповідними законами України. Біоетичною комісією НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна порушень при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 3 від 23 березня 2017 р.).

**Особистий внесок здобувача** полягає в тому, що дисертантом самостійно проведено аналіз літературних даних за темою дисертації, виконано експериментальні дослідження, проведено статистичні розрахунки, написано та оформлено розділи дисертації. Обговорення основних положень дисертаційної роботи виконано спільно з науковим керівником д.б.н., проф., директором НДІ біології Божковим А.І.

**Апробація результатів дослідження.** Основні результати дисертації були представлені на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів: XIII Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 2017); науково-практичній конференції «Здоров'я, харчування, довголіття» пам'яті проф. Ю. Г. Григорова (до 85-річчя від дня народження) (Київ, 2016).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи було опубліковано 8 наукових праць, з яких 6 статей у зарубіжних спеціалізованих виданнях (серед них 1 стаття у виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus) та 2 тез доповідей в збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел і 2 додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 147 сторінок, з них основного тексту 107 сторінок. Робота ілюстрована 27 рисунками та 5 таблицями. Список використаних джерел містить 196 найменувань.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження. Сформульовано мету, завдання та методи дослідження. Визначено методи, наукову новизну, практичне значення і достовірність результатів. Надано відомості про публікації, особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертації.

В **огляді літератури** розглянуто сучасний стан знань щодо ролі біологічно-активних сполук в механізмах регуляції запальних процесів, класифікації патогенних чинників та досить глибоко досліджено механізм та етапи розвитку запального процесу.

Наявні дані переконливо свідчать, що іони важких металів достатньо поширені в природних екосистемах, можуть накопичуватися в організмі тварин і людини та здатні індукувати запальні реакції в організмі в цілому.

Серед іонів важких металів іони міді займають особливе місце. З одного боку, вони дуже часто зустрічаються в навколишньому середовищі, мають високу токсичність, а з іншого – нестача іонів міді в організмі призводить до різноманітних патологій. Тобто іони міді високотоксичні й есенціальні.

Однією з найбільш виражених первинних відповідних реакцій при розвитку запального процесу є окислювальний стрес. Захистом від шкідливої дії окислення є активація антиоксидантної системи, дія якої пов'язана з обмеженням швидкості утворення вільних радикалів в клітинах; стимуляцією перетворення вільних радикалів в стабільні молекули; активацією процесів утилізації карбонільних продуктів метаболізму. Разом з тим, препаратів, здатних ефективно усувати розвиток запальних реакцій, індукованих іонами важких металів, недостатньо, і часто вони мало ефективні. У зв'язку з цим, необхідним є подальший пошук біологічно-активних субстанцій, здатних забезпечувати ефективний захист організму від окислювального стресу

Дослідження механізмів розвитку запальних реакцій індукованих іонів міді є актуальним завданням, яке може забезпечити створення біологічно-активних субстанцій, що усувають розвиток патологій печінки, які займає значне місце в структурі захворювань печінки.

**Матеріали та методи дослідження.** У другому розділі наведено використані в дослідженнях експериментальні моделі тварин та методи проведення експериментальних досліджень.

Дослідження проводили на лабораторних щурах-самцях лінії Wistar різного віку. Тварин присипляли ефірним наркозом. В експериментах дотримувалися рекомендацій проведення медико-біологічних досліджень і норм біомедичної етики, відповідно до законів України.

Активність аланінамінотрансферази визначали в сироватці крові спектрофотометрично за уніфікованим методом Райтмана-Френкеля. Концентрацію холестерину визначали в сироватці крові ензиматичним колориметричним методом. Концентрацію триацилгліцеролів в сироватці крові визначали ферментативним методом, принцип якого оснований на реакції гідролітичного розщеплення триацилгліцеролів під впливом ферменту ліпази. Концентрацію креатиніну в сироватці крові визначали спектрофотометрично за інтенсивністю забарвлення сполуки оранжево-червоного кольору, що утворюється при взаємодії креатиніну з пікриновою кислотою в лужному середовищі. Вміст альбуміну в сироватці крові визначали спектрофотометрично (Камишников В. С., 2009). Вміст гідроперекисів ліпідів визначали у мітохондріях і фракціях мікросом печінки за методом Ohkawa і в сироватці за методом Asakawa (Ohkawa H. et al., 1979; Asakawa T. et al., 1980). Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) визначали у сироватці крові, еритроцитах, мітохондріальній, постмітохондріальній та цитозольній фракціях та мікросомах печінки спектрофотометрично при 340 нм. (Paglia D. et al., 1967).

Активність глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.6.4.2;), малатдегідрогенази (МДГ, КФ 1.1.1.40;), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФГДГ) (КФ 1.1.1.49)

(КФ 1.1.1.44), ізоцитратдегідрогенази (ІЦДГ, КФ 1.1.1.42), глутатіон-S-трансферази (ГТ, КФ 2.5.1.18) у мітохондріальній, постмітохондріальній та цитозольній фракціях печінки визначали спектрофотометрично (Carlberg I. et al., 1975; Usatenko M. S. et al., 1974; Zaheer N. et al., 1967; Bauman D. E. et al., 1970; Wilson D. et al., 2015). Вміст білка в досліджуваних зразках визначали за методом Lowry O. H. в модифікації Miller (Miller S.I., 1959). Вміст білку в молозиві оцінювали за електрофоретичним розділенням в градієнті 5-15 % поліакріламідному гелі (Bozhkov A. I. et al., 2017). Активність аконітатгідратази (КФ 4.2.1.3) визначали в мітохондріях спектрофотометрично за методом Gardner J. (Varghese S. et al., 2003). Вміст гідроперекисів ліпідів у фракції мікросом печінки щурів при спонтанному перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ) та аскорбантіндукованому ПОЛ визначали, як описано в роботі (Bozhkov A. I. et al., 2017). Активність гамма-глутамілтрансферази визначали ферментативно-кінетичними методом, що оснований на визначенні швидкості зміни забарвлення реакційної суміші за рахунок утворення р-нітроаніліна (Schumann G. H. et al., 2002).

Отримані результати експериментів обробляли статистично з використанням пакету програм "Statistika V.6". Достовірність відмінностей між групами, що аналізувалися, оцінювали за допомогою методів параметричної (t-критерій Стюдента) та непараметричної статистики (критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні). Відмінності вважали статистично достовірними при  $P < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

**Фізіолого-біохімічні характеристики тварин із Cu-індукованим токсикозом.** Багаторазове послідовне введення експериментальним тваринам (3-х кратне з інтервалом 48 годин між введенням) сірчанокислої міді в дозі 1 мг / 100 г маси супроводжувалося пригніченням швидкості росту (рис. 1А), зниженням температури тіла на  $0,8 \pm 0,1$  °C (рис. 1Б) і втратою тваринами здатності здійснювати роботу (тест плавання з вантажами). На тлі Cu-індукованого токсикозу активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, вміст триацилгліцеридів, креатиніну і альбуміну - показників функціональної активності печінки залишалися на рівні контролю (рис. 1В). У той же час, активність глутамілтрансферази у тварин після інтоксикації збільшувалася на 263 %, вміст гідроперекисів ліпідів в сироватці крові збільшувався на 90 %, а активність одного з основних антиоксидантних ферментів глутатінового циклу знижувалася на 35% щодо контролю (рис. 1В).

Ці результати свідчать про те, що інтоксикація міддю при такій схемі введення має місце початкові стадії розвитку запального процесу в печінці. Як було показано раніше, у віддалений період (30 днів) після такої інтоксикації мав місце розвиток фіброзу печінки (Божков А. І. та ін., 2017). Необхідно відзначити, що найбільші зміни в досліджуваних біохімічних показників спостерігалися в про-антиоксидантній системі організму. Можна стверджувати, що редокс-система організму є найбільш реактивною у відповідь на розвиток запальних процесів. Ця модель може бути використана в дослідженні ролі



показників редокс-системи в механізмах запальних реакцій і оцінки дії протизапальних біологічно-активних субстанцій.

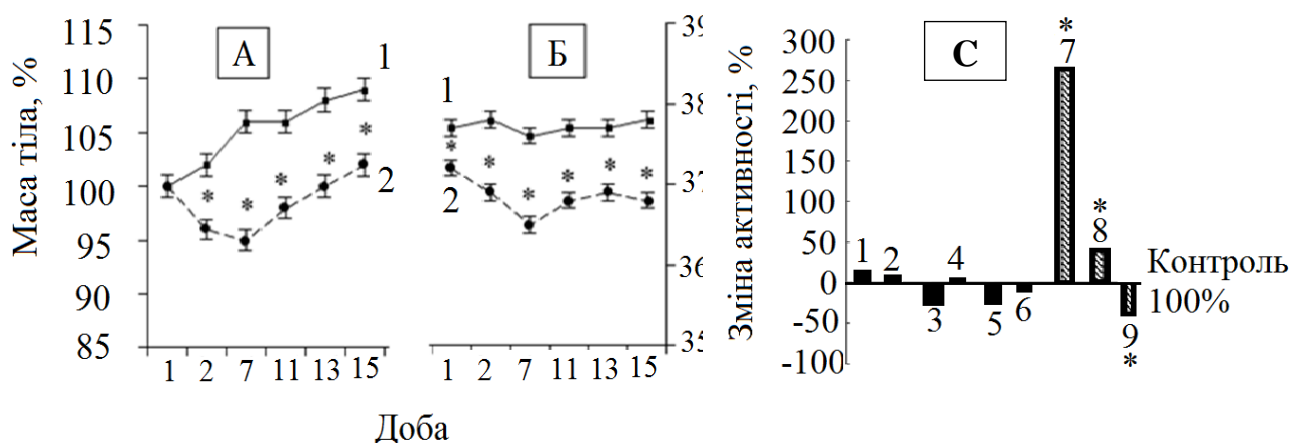


Рис. 1 Маса тіла (А), температура тіла (Б) у інтактних тварин (1) і тварин, що отримували сірчаноокислу мідь (2) і зміни деяких біохімічних показників у тварин після інтоксикації сірчаноокислою міддю у порівнянні з інтактними тваринами у відсотках (С): 1-активність АЛТ; 2-активність АСТ; 3- вміст холестерину; 4-триацилгліцеридів; 5-креатиніну; 6-альбуміну; 7 - активність ГГТ; 8-вміст гідроперекисів ліпідів; 9-активність глутатіонпероксидази. Контроль прийнято за 100 %; \* -  $P \leq 0,05$  у порівнянні з інтактним контролем

В якості біологічних субстанцій використані низькомолекулярні компоненти, отримані з гливи звичайної і дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* – «мікс-фактор», який отримано згідно з ТУУ 10.8-33206207002: 2018 та є харчовою добавкою, до складу якої входять амінокислоти, пептиди, олігосахара, глікопротеїни, вітаміни і мікроелементи. В роботі використовували також низькомолекулярні компонентів молозива (НKM) після видалення жирів і білків з молекулярною масою більше 45 кДа. Необхідно відзначити, що до складу «мікс-фактора» і НКМ входять амінокислоти, пептиди і низькомолекулярні білки, цукри в різних співвідношеннях.

**Вплив «мікс-фактора» та низькомолекулярних компонентів молозива на деякі соматометричні показники тварин з Cu-індукованим токсикозом печінки.** Ведення експериментальним тваринам «мікс-фактору» за 24 години до введення сірчаноокислої міді в дозі 0,05 мг / 100 г маси тіла і подальше багаторазове (не менше 3-х) введення токсиканту на тлі застосування «мікс-фактору» усували ефект втрати маси тіла в порівнянні з інтоксикацією сірчаноокислої міддю і такі тварини навіть перевершували контрольних за масою тіла на 10% (табл. 1). Температура тіла таких тварин не відрізнялася від контролю (табл. 1). На тлі дії мікс-фактора поліпшувалася здатність тварин виконувати роботу (плавання з вантажем) в порівнянні з інтоксикацією, хоча і не досягала контрольного рівня (табл. 1).

Таблиця 1

**Зміна маси тіла, температури тіла та час плавання з вантажем в контрольній групі після інтоксикації сірчаною кислотою, а також після інтоксикації та дії мікс-фактора. В кожній групі було використано 8 тварин (n=8)**

Група тварин	Показник		
	Зміна маси тіла, %	Температура тіла, °C	Час плавання, с
Контроль	100.0 ± 1.5	37.03 ± 0.3	900.0 ± 25.5
Після інтоксикації	98.0 ± 1.2*	36.13 ± 0.3*	167.0 ± 10.1*
Після інтоксикації та дії «мікс-фактора»	115.0 ± 2.0*	37.6 ± 0.3	267.0 ± 15.2*

\* - позначена достовірна різниця в порівнянні з контролем (p<0,05)

Компоненти «мікс-фактора» забезпечували «захист» організму від токсичної дії летальних доз сірчаною кислотою міді (60 % тварин виживало, тоді як в контролі мала місце 100 % загибель) (рис. 2). Такий ефект антидоту «мікс-фактору» проявлявся в підтримці кількості еритроцитів. Так, якщо на тлі інтоксикації організму сірчаною кислотою міддю кількість еритроцитів була зменшена на 32 % порівняно з контролем, то після прийому «мікс-фактора» їх кількість не відрізнялась від контролю (рис. 2Б).

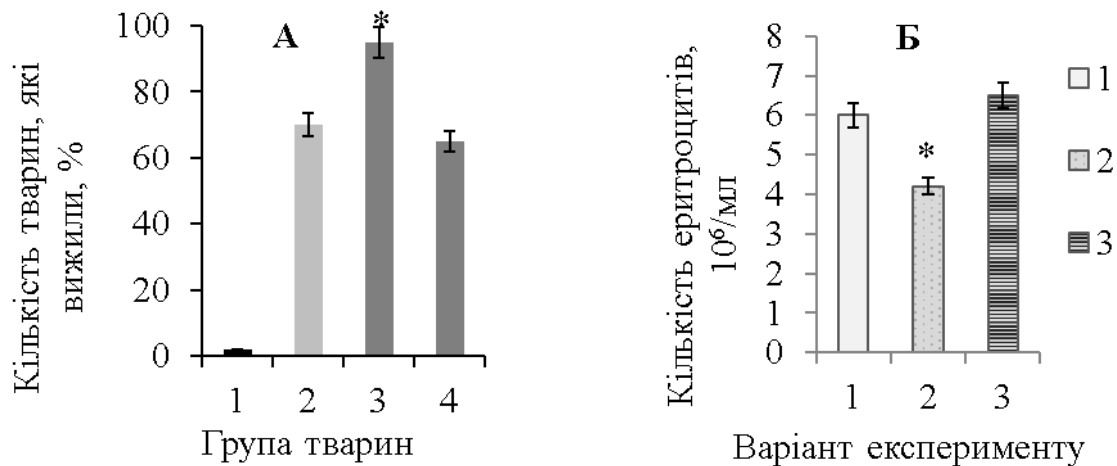


Рис. 2 Кількість тварин, які вижили через добу після введення сірчаною кислотою міді в летальній дозі 2,5 мг / 100 г маси тіла (А): 1-контрольна група тварин; 2- група тварин, якій попередньо вводили 3 рази сірчаною кислотою мідь у дозі 1 мг / 100г маси тіла, а після цього їм вводили летальну дозу 2,5 мг / 100 г маси тіла; 3-група тварин, яким також вводили сірчаною кислотою мідь із попереднім введенням мікс-фактора в дозі 0.05 мл / 100 г маси тіла, а після цього летальну дозу 2,5 мг / 100 г маси тіла; 4- група тварин, яким вводили 3 рази мікс-фактор , а після цього летальну дозу 2,5 мг / 100 г маси тіла та кількість еритроцитів у цих груп тварин (Б) \* - P < 0, 05 в порівнянні з контролем

Низькомолекулярні компоненти молозива викликали подібний ефект на масу і температуру тіла (рис. 3).

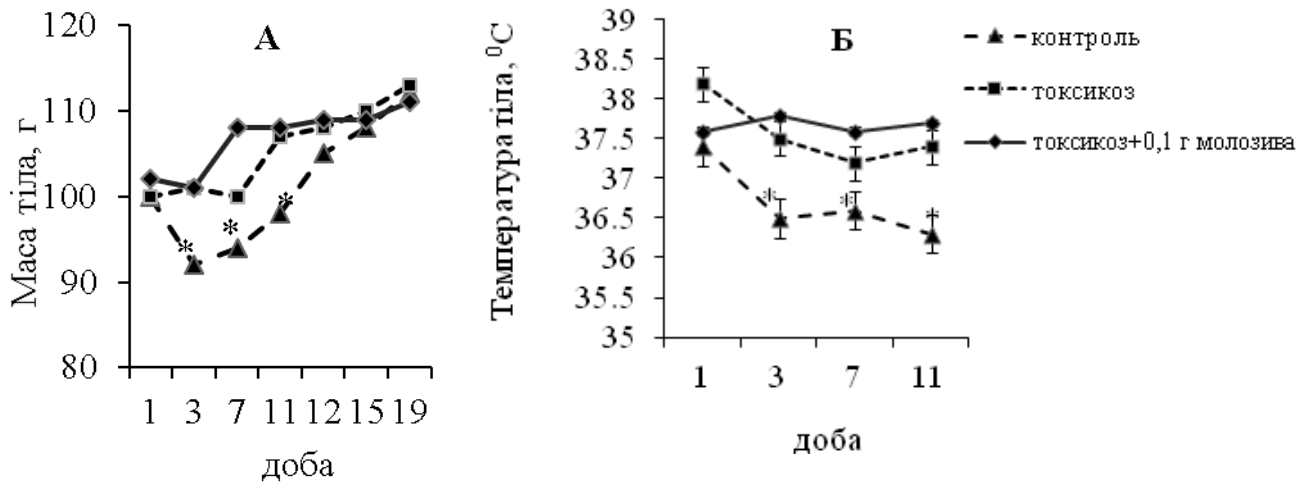


Рис. 3 Маса тіла (А) і температура тіла (Б) у контрольній групі тварин після отримання сірчаноокислої міді та з токсикозом після отримання НКМ в дозі 0,1 г / 100 г маси тіла

Отже, низькомолекулярні компоненти з різних джерел викликали схожі фізіологічні ефекти на моделі інтоксикації організму сірчаноокислої міддю.

**Дослідження впливу «мікс-фактора» і НКМ на деякі показники про-антіоксидантної системи у тварин після інтоксикації сірчаноокислою міддю.** Триразове послідовне введення експериментальним тваринам сірчаноокислої міді індукувало прояв окисного стресу. Так, вміст гідроперекисів ліпідів в сироватці крові збільшувався на 90 % порівняно з контролем (рис. 4А), а в мітохондріях печінки в цей час на 50 %. (рис. 5А).

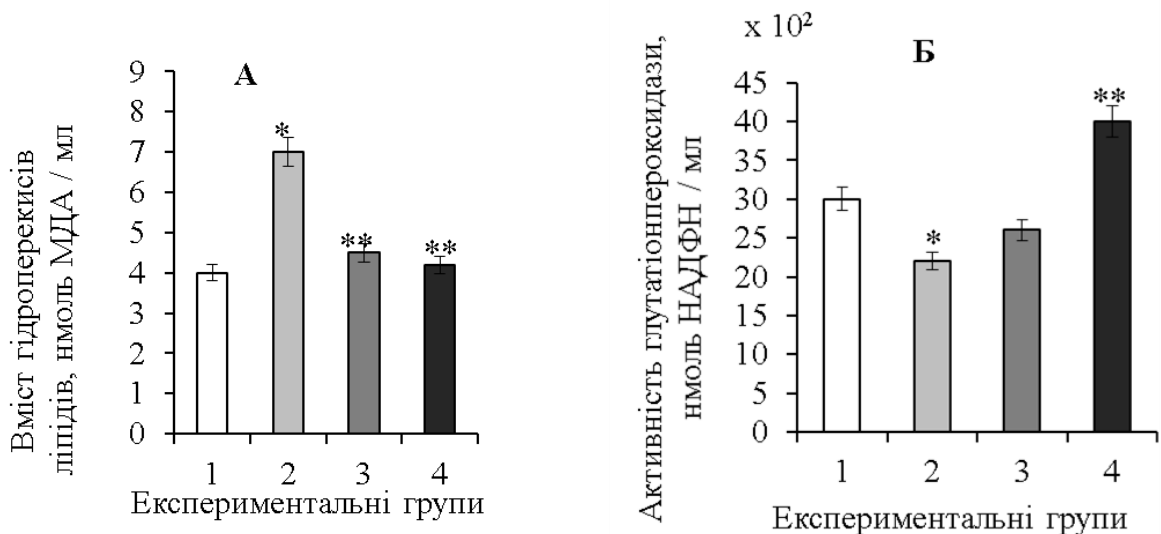


Рис. 4 Вміст гідроперекисів ліпідів (А) і активність глутатіонпероксидази (Б) в сироватці крові контрольних тварин (1), тварин з токсикозом (2), тварин з токсикозом, яким вводили мікс-фактор *per os* в дозі 0,1 мг /100 г (3), теж саме після введення НКМ в дозі 0,1 мг /100 г (4)

При цьому активність глутатіонпероксидази була знижена в сироватці крові на 48% . а в мітохондріях печінки на 59% (рис. 4А, 5Б). Активність аконітази в мітохондріях печінки була знижена майже в 2 рази в порівнянні з контролем (рис. 5С).

Введення тваринам «мікс-фактору» і НКМ супроводжувалося зменшенням вмісту гідроперекисів ліпідів в сироватці крові (рис. 4А) і в мітохондріях печінки (рис. 5А). При цьому активність глутатіонпероксидази була збільшена в сироватці крові після введення «мікс-фактору» і НКМ (рис. 4Б) і в мітохондріях (рис. 5Б). Активність аконітази в мітохондріях печінки не відрізнялася від контролю після введення «мікс-фактора» (рис. 5С).

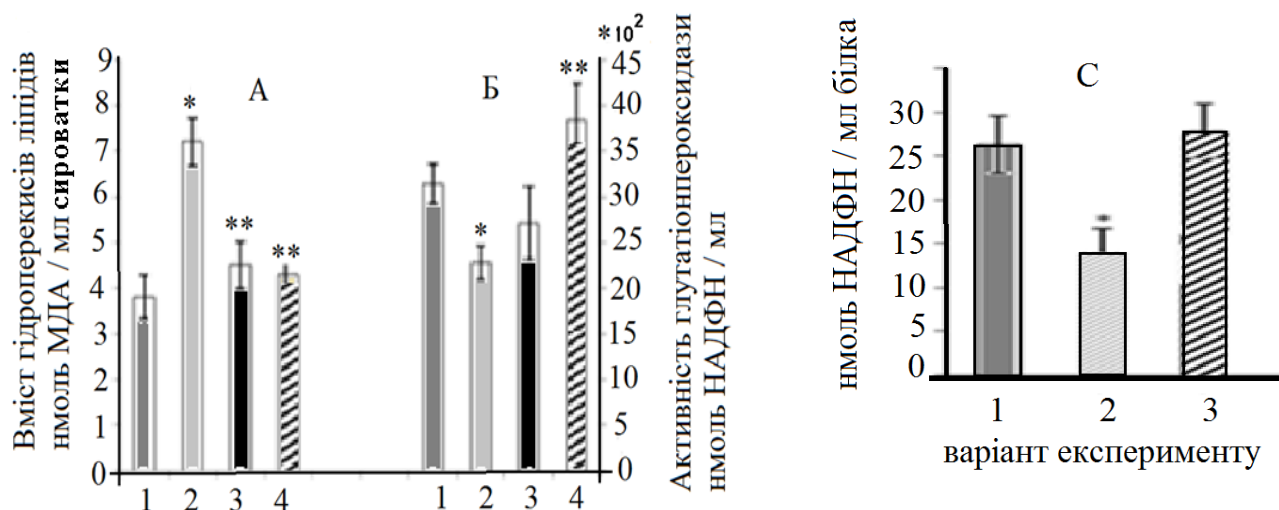


Рис. 5 Вміст гідроперекисів ліпідів в мітохондріях печінки (А), активність глутатіонпероксидази (Б), аконітази в мітохондріях печінки (С) у інтактних тварин (1), тварин з Cu-індукованим токсикозом (2), тварин з токсикозом, які триразово отримували мікс-фактор в дозі 0,1 мл / 100 г (3), те саме після триразового введення НКМ в дозі 0,1 мг / 100 г (4). Представлені середні значення з 5 експериментів.

\* -  $P \leq 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами

Отже, як «мікс-фактор» так і НКМ молозива усували прояв окислювального стресу і нормалізували фізіологічні показники тварин після інтоксикації організму сірчаною кислотою.

В модельних експериментах *in vivo* було показано, що в малих дозах НКМ (0,01-0,1 мг / 100 г) проявляли антиоксидантні властивості, а в великих дозах (0,1-3 мг / 100 г) прооксидантні властивості (рис. 6).

В додаткових експериментах по визначенню можливих токсичних ефектів НКМ було показано, що великі дози цих речовин призводили до порушення функцій травної системи у експериментальних тварин, в деяких випадках мала місце загибель тварин. Це свідчить про те, що великі дози НКМ можуть мати негативний вплив на функцію травної системи та біохімічні показники організму. Дослідження механізмів дозової залежності будуть проведені у наступних експериментах.

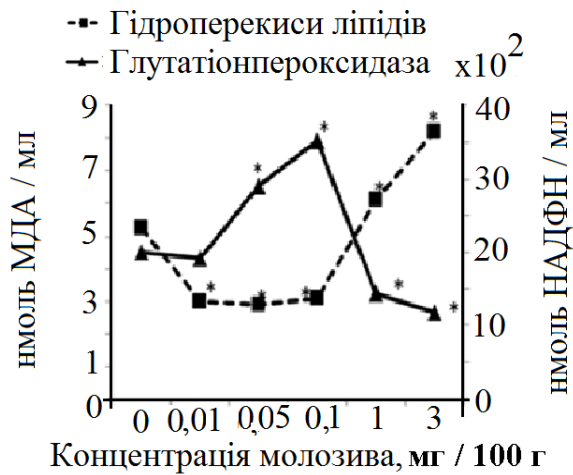


Рис. 6 Вміст гідроперекисів ліпідів та активність глутатіонпероксидази в сировотці крові тварин після інтоксикації серчаною кислотою та через 3 доби після введення цим тваринам різних доз НКМ  
\* -  $P \leq 0,05$  у порівнянні з початковим рівнем. Представлені середні значення з 3-х експериментів

**Вплив мікс-фактора на деякі показники про-антиоксидантної системи при їх тривалому застосуванні починаючи з 22 і 30,5 місяців до кінця життя.** Найбільш цікавою та перспективною моделлю для геронтології є онтогенетична модель зміни в системі про-антиоксидантів. Згідно вільно радикальної гіпотези старіння, вік-залежні зміни можуть бути викликані збільшенням продукції вільно радикальних реакцій та тлі зниження активності антиоксидантів. Якщо це так, то можна очікувати що на пізніх етапах онтогенезу вміст гідроперекисів буде збільшено.

Виявили, що кількість гідроперекисів ліпідів у мітохондріях печінки 33 міс. щурів збільшувалась на 25 %, у сировотці крові – на 41 % в порівнянні з 12 міс. тваринами (рис. 7).

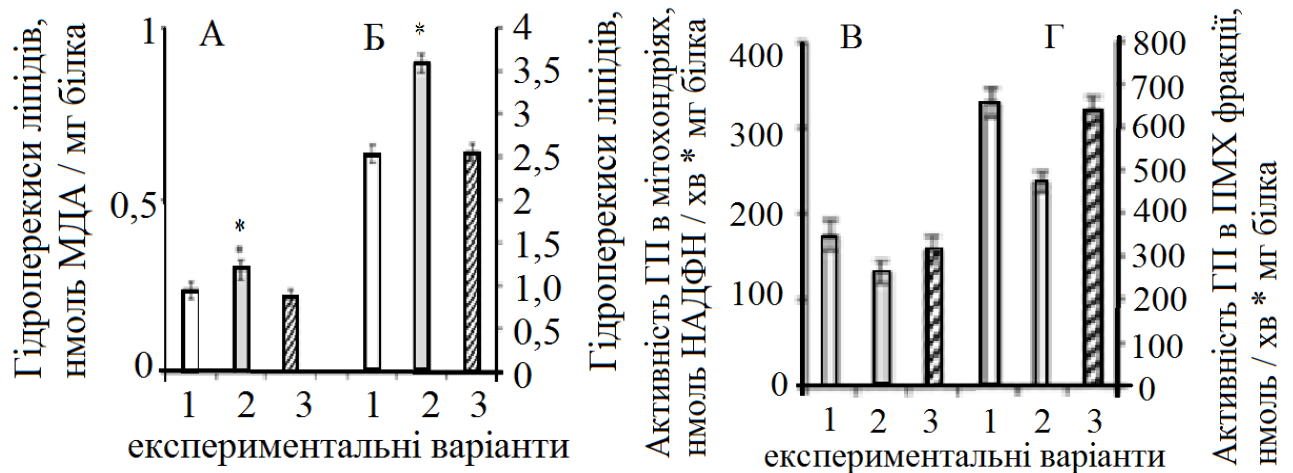


Рис. 7 Вміст гідроперекисів ліпідів в мітохондріях печінки (А), в сировотці крові (Б), активність глутатіонпероксидази в мітохондріях печінки (В) та постмітохондріальної фракції (Г) у 12-місячних щурів (1) та 33-місячних щурів (3), які містилися в стандартних умовах і, які щоденно, починаючи з 22-місячного віку, отримували з питною водою мікс-фактор в дозі 0,05-0,06 мл / 100 г. Представлені середні значення з 6 експериментів.

\* -  $P \leq 0,05$  у порівнянні з 12-міс. тваринами

У тому випадку, коли тварини починаючи з 22 міс. віку щодня з питною водою отримували «мікс-фактор» у дозі 0,05-0,06 мг / 100 г маси тіла, то вміст

гідроперекисів ліпідів у мітохондріях, як і у сиворотці крові у них не відрізнявся від вмісту гідроперекисів ліпідів у 12 міс. інтактних тварин (рис. 7А, Б). Поряд з цим активність глутатіонпероксидази в мітохондріях і в постмітохондріальній фракції печінки 33 міс. щурів був на 25 % нижче у 12 міс. інтактних тварин (рис. 7В, Г). Тривалий прийом «мікс-фактора» приводив до збільшення активності глутатіонпероксидази до рівня 12 міс. тварин (рис. 7В, Г).

В той же час активність глюкозо-6фосфатдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази і малатдегідрогенази у 33 м. тварин не відрізнявся від такої 12 міс. Прийом «мікс-фактора» не впливав на їх активність.

Тривалий прийом мікс-фактора з 22 міс. віку сповільняв загибель тварин у період з 740 днів (25,6 міс.) по 860 днів (28,6 міс.) спостережень (рис. 8).

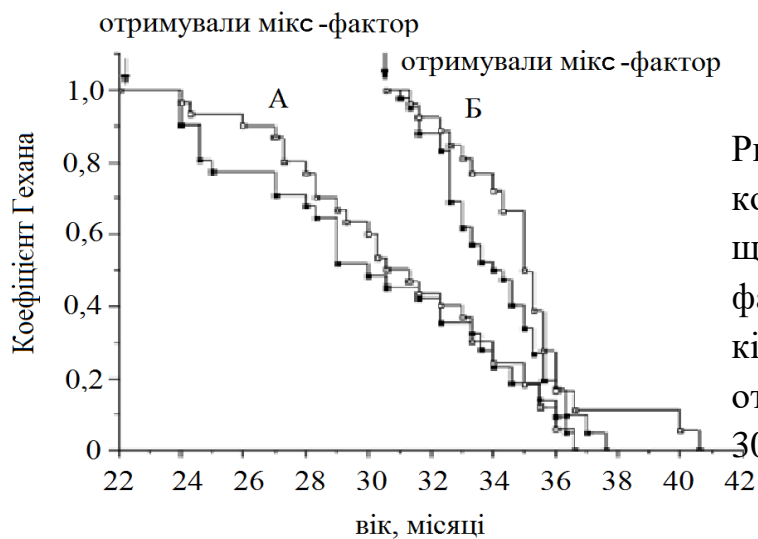


Рис. 8 Криві дожиття для контрольної групи тварин, які щоденно отримували мікс-фактор з 22-місячного віку до кінця життя (А) і тварин, які отримували мікс-фактор з 30,6 місячного віку (Б)

Однак, якщо щурі починали отримувати «мікс-фактор» з питною водою з 30,6 міс. віку, то мало місце зсування кривої виживання вправо і максимальна тривалість життя у цій групі складала 1220 днів (40,6 міс. віку), що перевищувало контроль (рис. 8).

Крім того у щурів, які отримували «мікс-фактор» збільшувалась здатність виконувати фізичні навантаження на 22 % (рис. 8).

Отже «мікс-фактор» поліпшував адаптивні здібності організму до фізичних навантажень старих тварин і сповільнював процес їх природної смерті.

Як відомо, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансферази і глутатіонредуктаза є основними ферментами глутатіонового циклу. Глутатіон – один з основних антиоксидантних компонентів біологічних систем. Його вміст у клітині дуже високий і може доходити до 5 мМ в клітині. Це єдиний неферментативний антиоксидант, який циклічно переходить з основної в окислену форму і його рівень змінюється у всіх випадках при зміщенні співвідношень в про/антиоксидантній системі. Більш того, зміщення рівноваги GSH-GS-SG в одну зі сторін визначає редокс-стан всієї клітини, яке може бути одною з інтеграційних систем регуляції загального метаболізму. Це дозволяє вважати, що редокс-система може розглядатися як фізико-хімічний фон, на

якому реалізується метаболічний патерн і цим фоном забезпечується загальна реакція метаболізму клітини на динамічно змінюючі фактори середовища.

Ми вважаємо, що такий неспецифічний фактор регуляції як редокс-стан клітини. Що відображає особливості взаємодії з факторами середовища, перетворюється в специфічний фактор регуляції, завдяки такій фундаментальній властивості біологічних макромолекул (ферментів), як їхня поліфункціональність. Так, глутатіонтрансфераза, крім 4-х відомих нам ферментативних реакцій, бере участь в метаболізмі лейкотрієнів, простагландинів, гормонів, естрогенів та інших сполук. Вони ж, у свою чергу, беруть участь у великій кількості інших метаболічних процесів і формують специфічний метаболічний патерн.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичний аналіз та експериментальне рішення актуального завдання біохімії щодо регуляції елементів прооксидантно-антиоксидантних систем організму комплексом низькомолекулярних сполук біологічного походження, виявлено взаємозв'язок між показниками про-антиоксидантної системи та фізіологічною активністю тварин, а також здатність мікс-фактора і низькомолекулярних компонентів молозива регулювати активність редокс-системи організму та поліпшувати якість і тривалість життя після їх прийому на пізніх етапах онтогенеза.

1. Триразові послідовні введення сірчаноокислої міді в дозі 1 мг / 100 г маси тіла з інтервалами між введеннями 48 годин супроводжувалося збільшенням активності гамма-глутамілтрансферази на 263 %, проявом окисного стресу та пригніченням активності аконітази мітохондрій (вміст гідроперекисів ліпідів в мітохондріях, мікросомах печінки і сироватці крові збільшувалася на 36 – 40 %, а активність глутатіонпероксидази зменшилася на 28 – 35 %). При цьому, основні параметри функції печінки (активність трансаміназ (АЛТ, АСТ), вміст креатину, альбуміну, триацилгліцеридів у сироватці крові залишалося в межах норми).

2. Прояв окисного стресу на тлі інтоксикації організму сірчаноокислою міддю супроводжувався втратою маси тіла, зниженням температури тіла, зменшенням кількості еритроцитів на 32 % в крові і зниженням здатності таких тварин здійснювати роботу.

3. Триразове введення «мікс-фактора» на тлі інтоксикації організму сірчаноокислою міддю усувало окислювальний стрес, що проявлялося у зменшенні вмісту гідроперекисів ліпідів у мітохондріях і мембранах ендоплазматичного ретикулюму, а також в сироватці крові і збільшення активності глутатіонпероксидази та інших антиоксидантних ферментів. Вміст холестерину, триацилгліцеридів, креатиніну та альбуміну залишався в межах норми, що вказує на відсутність будь-яких побічних ефектів дії «мікс-фактора» на функції печінки. Попереднє введення експериментальним тваринам «мікс-фактора» з наступним введенням токсичних доз сірчаноокислої міді

забезпечувало виживання 70 % тварин, у той час, як в контрольній групі всі тварини гинули, тобто мікс-фактор є природним антидотом.

4. Низькомолекулярні компоненти молозива так само, як і «мікс-факто», зменшували вміст гідроперекисів ліпідів у мітохондріях, мембранах ендоплазматичного ретикулума, і в сироватці крові. У великих дозах низькомолекулярні компоненти молозива (1 мг – 3 мкг / 100 г білка) проявляли прооксидантні властивості, а в малих дозах (0,05 - 0,1 мг / 100 г) - антиоксидантні властивості.

5. Усунення окисного стресу «мікс-фактором» і низькомолекулярними компонентами молозива на тлі інтоксикації організму нормалізувало вміст еритроцитів у крові до рівня контролю, відновлювало температуру тіла, прискорювало збільшення маси тіла і частково відновлювало працездатність у таких тварин.

6. Щоденний прийом «мікс-фактора» з питною водою в дозі 0,05 - 0,06 мл / 100 г протягом життя з 22 міс. або 30 міс. віку супроводжувався нормалізацією показників про-антиоксидантної системи до показників тварин 12 міс. віку. Тривалість життя у таких тварин незначно збільшувалась, і це корелювало зі збільшенням здатності у таких тварин здійснювати роботу.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці у зарубіжних спеціалізованих виданнях:*

1. Bozhkov A. I., Ivanov E. G., Al Begai Mohammad A.Y., **Alsardia Mohammad M. A.**, Kurguzova N. I. Low-molecular weight cow colostrum components in functional nutrition // Journal of Nutritional Therapeutics. 2017. Vol. 6, N 1. P. 11-17. (GoogleScholar, CrossRef). *(Особистий внесок здобувача: визначенні активності показників антиоксидантної системи, визначення активності глутатіонпероксидази, статистична обробка даних).*

2. Bozhkov A. I., Nikitchenko Yu. V., Lebid K. M., Ivanov E. G., Kurguzova N. I., Gayevoy S. S., Sharko M. O., **Alsardia Mohammad M. A.**, Al Begai Mohammad A. Y. Low molecular weight components from various sources eliminate oxidative stress and restore physiological characteristic of animals at early stages of Cu- induced liver fibrosis development // Translational Biomedicine. 2017. Vol. 8, N 2. P. 1-9. (CrossRef). *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, аналіз морфології печінки, визначення вмісту альбуміну, креатиніну, триглицеридів, холестеролів).*

3. Bozhkov A. I., Ivanov E. G., Kurguzova N. I., **Alsardia Muhammad M. A.**, Akzhigitov R.A., Baranikova S. Ya., Potapova V. I., Chuprikova A. S. The toxic effects of low molecular weight components of cow colostrums: the short-term and long-term effects // Journal of Nutritional Therapeutics. 2017. Vol. 6, N 4. P. 84-91. (CrossRef) *(Особистий внесок здобувача: визначення зміни маси органів (печінка, селезінки, нирок) в динаміці, статистична обробка даних).*



4. Божков А. И., Никитченко Ю. В., Климова Е. М., Ленъкевич Е. С., Лебедь Е. Н., Аль-Бахадли А. М. М., **Алсардия М. М. А.** Молодые и старые животные используют различные метаболические стратегии адаптации к Cu-индуцированному фиброзу печени // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 4. С. 555–566. (Pubmed). (Перевидана в: Bozhkov A. I., Nikitchenko Yu. V., Klimova E. M., Linkevych O. S., Lebid K. M., Al-Bahadli A. M. M., **Alsardia M. M. A.** Young and old rats have different strategies of metabolic adaptation to Cu-induced liver fibrosis // Advances in Gerontology. 2017. Vol. 7, N 1. P. 41–50. (SCOPUS)). *(Особистий внесок здобувача: оцінка працездатності тварин, моделювання фіброзу печінки, визначення фагоцитарного індексу).*

5. Bozhkov Anatoly I., Nikitchenko Yuriy V., Lebed' Katerina N., Linkevych Olena S., Kurguzova Natalia I., Klimova Olena M., Al Begai Mohammad A. Y., Al-Bahadly Ali M. M., **Alsardia Mohammad M. A.** The cyclic feeding regime induces decaying age-dependent oxidative stress and regulates the cell chain of the immunity // Advances in Aging Research. 2016. Vol. 5, N 6. P. 151-165. (Google Scholar, CrossRef). *(Особистий внесок здобувача: визначення фагоцитарного індексу, активності нейтрофілів, статистична обробка даних).*

6. Kurguzova Natalia Igorevna, Bozhkov Anatoliy Ivanovich, Nikitchenko Yuriy Viktorovich, Al Begai Mohammad Ali Yousef, Goltvyansky Anatoliy Vladimirovich, **Alsardia Mohammad Morshed Ayed**, Bozhkov Andrew Anatoliyovich. Interconnection of antitoxic and antioxidant systems of the organism under the action of natural low molecular complex-fungidol // American Journal of Biomedical and Life Sciences. 2015. Vol. 2, N 6-1. P. 25-32. (CrossRef). *(Особистий внесок здобувача: вимірювання температури тіла тварин, виділення мітохондрій, визначення активності ферментів антиоксидантної системи, визначення кількості еритроцитів).*

*Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації*

7. **Алсардіа Мохаммад Моршед Айед** Дослідження гепатопротекторних властивостей препарату (фунгідол) при Cu-індукованому фіброзі // Молодь і поступ біології : XIII Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів, 25-27 квітня 2017 р. : тези доп. Львів, 2017. С. 22-23.

8. Кургузова Н. И., Бондарь В. В., Лебедь Е. Н., Аль Бегаи М. А. Ю., **Алсардия М. М. А.** Возрастзависимый характер проявления оксидативного стресса при циклическом режиме кормления // Проблемы старения и долголетия : матеріали науково-практичної конференції «Здоров'я, харчування, довголіття» пам'яті проф. Ю. Г. Григорова (до 85-річчя від дня народження), 16—17 травня 2016 р. : тези доп. Київ, 2016. Т. 25, № 2. С. 345. *(Особистий внесок здобувача: визначення тривалості життя тварин після циклічного режиму харчування, фракціонування печінки, статистична обробка даних).*

**МОХАММАД МОРШЕД АЙЕД АЛСАРДІА** Дослідження механізмів «відновлення» певних біохімічних показників біологічно активними сполуками після дії токсичних доз іонів міді. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України, Харків, 2019.

В роботі досліджували механізми прояву окисного стресу у тварин на тлі інтоксикації іонами міді після багатократного послідовного впливу сірчаноокислої міді в дозі 1 мкг / 100 г маси тіла.

Було показано, що багаторазове послідовне введення сірчаноокислої міді з інтервалом між введенням 48 годин у дозі 1 мг / 100 г маси тіла, яка становила 30 % від летальної дози, супроводжувалося втратою маси тіла, зниженням температури тіла на  $0,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$  і зниженням працездатності. У цих тварин вміст гідроперекисів ліпідів як в мітохондріях печінки, так і сироватці крові був збільшений порівняно з контролем на 45-90 %. При цьому активність глутатіонпероксидази як в мітохондріях і мікросомах печінки, так і сироватці була зменшена на 35-40 %. Активність  $\gamma$ -глутамілтрансферази була збільшена на 263 % порівняно з контролем. Разом з тим, такі показники активності печінки, як активність аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази залишалися в межах контрольних значень. Незмінним у тварин після інтоксикації сірчаноокислою міддю залишався і вміст триацилгліцеридів, креатину й альбуміну. Ці результати дозволяють стверджувати, що після триразового введення експериментальним тваринам сірчаноокислої міді мала місце початкова стадія розвитку фіброзу печінки, і на початкових стадіях змінювалися, насамперед, показники про-антиоксидантної системи та активність ГГТ.

Введення експериментальним тваринам «мікс-фактора» і НКМ на тлі інтоксикації сірчаноокислою міддю супроводжувалося нормалізацією або збереженням кількості гідроперекисів ліпідів у сироватці крові, в той час як їх вміст на тлі інтоксикації був збільшеним на 90 %. Активність глутатіонпероксидази, яка була знижена, також відповідала нормі після введення «мікс-фактора», а після введення цим тваринам НКМ навіть перевищувала контрольний рівень в сироватці крові.

«Мікс-фактор» відновлював рівень вмісту гідроперекисів у сироватці крові та мітохондрій печінки й активність глутатіонпероксидази у 22- і 30- міс. тварин до рівня 12-міс. тварин. Виявлено збільшення працездатності і зменшення смертності тварин.

**Ключові слова:** антиоксидантна система, біохімічні показники функції печінки, іони міді, біологічно активні сполуки, окислювальний стрес.

**МОХАММАД МОРШЕД АЙЕД АЛСАРДИА Исследование механизмов «восстановления» определённых биохимических показателей биологически активными соединениями после воздействия токсических доз ионов меди. - Квалификационная научная работа на правах рукописи.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия. – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина МОН Украины, Харьков, 2019.

В работе исследовали механизмы проявления окислительного стресса у животных на фоне интоксикации ионами меди после многократного последовательного воздействия сернокислой меди в дозе 1 мкг / 100 г массы тела.

Было показано, что многократное последовательное введение сернокислой меди с интервалом между введением 48 часов в дозе 1 мг / 100 г массы тела, которая составляла 30 % от летальной дозы, сопровождалось потерей массы тела, снижением температуры тела на  $0,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$  и снижением работоспособности. У этих животных содержание гидроперекисей липидов как в митохондриях печени, так и в сыворотке крови, был увеличен по сравнению с контролем на 45-90 %. При этом, активность глутатионпероксидазы как в митохондриях и микросомах печени, так и в сыворотке, была уменьшена на 35-40 %. Активность  $\gamma$ -глутамилтрансферазы была увеличена на 263 % по сравнению с контролем. Вместе с тем, такие показатели активности печени, как активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, оставались в пределах контрольных значений. Неизменным у животных после интоксикации сернокислой медью оставалось и содержание триацилглицеридов, креатина и альбумина. Эти результаты позволяют утверждать, что после трехкратного ввода экспериментальным животным сернокислой меди имело место начальная стадия развития фиброза печени, и на начальных стадиях менялись, прежде всего, показатели про-антиоксидантной системы и активность ГГТ.

Введение экспериментальным животным «микс-фактора» и НКМ на фоне интоксикации сернокислой медью сопровождалось нормализацией или сохранением количества гидроперекисей липидов в сыворотке крови, в то время как их содержимое на фоне интоксикации был увеличенным на 90 %. Активность глутатионпероксидазы, которая была снижена, также соответствовала норме после введения «микс-фактора», а после введения этим животным НКМ, даже превышала контрольный уровень в сыворотке крови.

«Микс-фактор» восстанавливал уровень содержания гидроперекисей в сыворотке крови, митохондрий печени и активность глутатионпероксидазы в 22-и 30-мес. животных до уровня 12-мес. животных. Выявлено увеличение работоспособности и уменьшения смертности животных.

**Ключевые слова:** антиоксидантная система, биохимические показатели функции печени, ионы меди, биологически активные соединения, окислительный стресс.

## ABSTRACT

**MOHAMMAD MORSHED AYED ALSARDIA** The study of the mechanisms of "recovery" of certain biochemical parameters of biologically active compounds after exposure to toxic doses of copper ions. – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Biology, Specialty: 03.00.04 - biochemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

Mechanisms of oxidative stress consequence in animals were measured against the background of intoxication with copper ions after multiple successive exposure to cuprous sulphate in a dose of 1 µg / 100 g body weight.

In order to determine the role of pro-antioxidant system in the development of pathology, in particular, liver fibrosis, low molecular weight components of colostrum and a biologically active additive "mix-factor" that have a wide range of effects on biological systems, including those having antioxidant effect, were used.

It can be assumed that by effecting the pro-oxidant-antioxidant system, biologically active additives ("mix-factor" and low molecular weight components - "LMWC") can: eliminate the effects of intoxication with cuprous sulphate or increase the life expectancy of older animals that may have an increased number of free radical reactions as a result of aging.

The purpose of the work was to measure the mechanisms of regulation of some values of the pro-antioxidant system in animals after intoxication with cuprous sulphate and the influence of low molecular weight components of biological origin ("mix-factor", "LMWC") on these values, as well as the interrelation of values of the pro-antioxidant system with physiological characteristics and life expectancy of experimental animals (rats).

The biochemical methods of research (activity of the pro-antioxidant system, enzymes, determination of biochemical parameters of liver activity (content of triacylglycerides, cholesterol, albumin, etc.)), as well as physiological parameters (temperature and body weight, working capacity of experimental animals) were used in this work.

It has been shown that repeated multiple consecutive administration of cuprous sulphate, at intervals of 48 hours, at a dose of 1 mg / 100 g body weight, which was 3 % of the lethal dose, was accompanied by weight loss, a decrease in body temperature by 0.5 +/- 1C°, decrease of working capacity. In these animals, the content of lipid hydroperoxides in both liver and blood serum mitochondria was increased by 45-90 % compared with control. In this case, the activity of glutathione peroxidase in both mitochondria and liver microsomes and serum was reduced by 35-40 %. The activity of γ-glutamyltransferase (GGT) was increased by 263 % compared with the control. However, such values of liver activity as the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase remained within the control values. In animals after the intoxication with cuprous sulphate, the content of triacylglycerides, creatine, albumin remained unchanged. These results suggest that after the 3-fold administration of cuprous sulphate to experimental animals, an initial

stage of development of liver fibrosis was detected and in the initial stages the indexes of the anti-oxidative system and GGT activity were primarily changed.

It was found that the low molecular weight components of colostrum, which are represented by amino acids, peptides and low molecular weight proteins, sugars and vitamins, had similar to the "mix-factor" effects on physiological parameters after intoxication of the organism. The obtained results allow us to conclude that the "mix-factor" and "LMWC", despite the differences in the composition, cause similar physiological effects.

The introduction of the "mix-factor" and "LMWC" to experimental animals on the background of cuprous sulphate intoxication was accompanied by normalization or preservation of the amount of lipid hydroperoxides in serum, while their content against the background of intoxication was increased by 90 %. The activity of glutathione peroxidase, which was reduced, also corresponded to the norm after the introduction of the "mix-factor", and after the introduction of "LMWC" to these animals, it even exceeded the level of control activity in the blood serum.

The "mix-factor" and "LMWC" normalized the content of lipid hydroperoxides in the liver mitochondria of animals after cuprous sulphate intoxication, which correlated with an increase in the activity of glutathione peroxidase in the blood serum of these animals.

The interrelation of the pro-antioxidant system with physiological indices can also be evidenced by data obtained from the influence of the "mix-factor" on the restoration of the level of hydroperoxides in serum and liver mitochondria and the activity of glutathione peroxidase at 22 and 30 months. animals up to the level of 12 months. animals and improving their quality of life (increased efficiency and reduced mortality).

The role of the redox system in the development of liver fibrosis and the possibility of its recovery after intoxication of the body with cuprous sulphate, "mix-factor", and "LMWC" is shown.

**Key words:** antioxidant system, biochemical parameters of liver function, copper ions, biological active compounds, oxidative stress.